

THESIS

MUNICH

1968

ÜBER DAS BIOLOGISCHE VERHALTEN
DER PIGMENTNAEVI
UND DER MALIGNEN MELANOME
DER HAUT UND DES AUGES

Alfred Vogel

ANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

ÜBER DAS BIOLOGISCHE VERHALTEN
DER PIGMENTNAEVI
UND DER MALIGNEN MELANOME
DER HAUT UND DES AUGES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alfred Vogel
aus Lauingen

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Doz. Dr. A. SCHAUER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 12.3.1968

M E I N E N L I E B E N E L T E R N



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG	7
UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN PIGMENTNAEVUS	3
1) Oberflächenverteilung	11
2) Verhalten nach chirurgischer Excision	11
DAS BIOLOGISCHE VERHALTEN MALIGNER MELANOME	13
1) Nomenklatur	13
2) Formale Genese	13
3) Lokalisation der Primärtumoren der Haut	16
4) Lokalisationen der Primärtumoren innerhalb von Körperöffnungen	19
5) Malignes Melanom des Auges	22
VERLAUF UND PROGNOSE	25
1) Bei den malignen Melanomen der Haut	25
2) Bei den malignen Melanomen des Auges	28
THERAPIE DER MALIGNEN MELANOME DER HAUT UND DES AUGES	30
ZUSAMMENFASSUNG	32
LITERATURVERZEICHNIS	34

Zur Klärung noch offener Fragen über das biologische Verhalten von Pigmentgeschwülsten einschließlich der Pigmentnaevi wurden die am Pathologischen Institut der Universität München diagnostizierten Pigmentnaevi und malignen Melanome aus dem Einsendungs- und Obduktionsgut ermittelt und die behandelnden Ärzte und Kliniken brieflich um genaue Verlaufsangaben gebeten. Insgesamt wurde versucht über 1382 Fälle Auskunft zu erhalten. Bei 894 Fällen (394 Pigmentnaevi, 299 maligne Melanome der Haut, 202 maligne Melanome des Auges und 1 juveniles Melanom) wurden über die Lokalisation und das biologische Verhalten des Tumors gut verwertbare Angaben erhalten.

Bevor ich auf die Verlaufsuntersuchungen eingehe, soll die Morphologie der verschiedenen gutartigen und bösartigen Pigmentgeschwülste in knapper Form besprochen werden.

Unter dem Begriff "Naevus" sind nicht nur gutartige Pigmentgeschwülste zu verstehen, sondern auch verschiedene Hamartome der Haut.

Lentigo benigna (= Leberfleck) entsteht durch eine basale Melanocytenverdickung mit kolbig verlängerten Retezapfen, sowie Vermehrung des Basalpigmentes.

Naevuscellinaevus = weicher Naevus (GANS und STEIGLEDER (50)), er stellt ein benignes pigmentiertes Mal mit fließendem Übergang des Melanocyten in die Naevuszelle dar. Spätestens in der Cutis ist dabei die abgetropfte Naevuszelle Dopa-negativ.

Unter den Pigmentnaevi sind junktionale oder aktive und coriale oder ruhende sowie Übergangsformen zwischen beiden Typen zu unterscheiden.

Der *dermoepidermale Junctionsnaevus* der auch als *intraepidermaler* oder *Grenznaevus* bezeichnet wird, weil er an der Grenze zwischen Epidermis und Cutis auftritt, ist ein glattes, manchmal warzig erhöhtes, hellbraunes oder bräunlich schwarzes Mal, das nicht behaart ist (TRAUB (135), ALLEN und SPITZ (7)). Es ist hier allerdings zu unterscheiden zwischen dem quartig aussehenden Junctionsnaevus und dem vom praemalignen Typ (ALLEN und SPITZ (7)), der auch unter der Bezeichnung *melanotische Präcanzerose*,

Melanosis circumscripta DUBREUILH bekannt ist (KLAUDER und BEERMANN (82), MIESCHER (90) und GARTMANN (55)).

Der Compound Nevus (kombinierte, epidermocutane Naevus) zeigt junctionale Aktivität aber gleichzeitig auch coriale Naevuszellnester, wobei das Ausmaß der einzelnen Komponenten erheblich variieren kann. SPIER (122) sieht hierin eine langdauernde Phase der natürlichen Evolution des Naevuszell-naevus.

Der Combined Nevus (Kombinationsnaevus) ist eine besondere Form wobei eine Übereinanderlagerung von blauem Naevus und einem Naevuszellnaevus vorliegt. Diese Form wird von BECKER (15) mit 1 % der Naevuszellnaevi angegeben, während DELACRÉTAZ und BEZENCON (31) seine Existenz anzweifeln.

Der rein cutane oder coriale, auch als intradermal bezeichnete, ruhende Naevus stellt eine scharf umschriebene glatte oder leicht warzige Erhöhung dar, die Haare enthalten kann. Vor der Pubertät wurde er nur selten beobachtet. Ob er maligne entarten kann, ist fraglich. Durch Fallbeschreibungen von WOODBOURNE und Mitarbeiter (142) sowie DELACRÉTAZ und JAEGER (32) muß man allerdings als widerlegt ansehen, daß behaarte Naevi nicht maligne entarten können.

Der Tierfellnaevus, in der amerikanischen Literatur als "Giant Nevus" bezeichnet, stellt weder morphologisch noch durch seine Lokalisation eine Besonderheit dar. SPIER (122) sieht sein Auftreten im Zusammentreffen verfrühter oder verspäteter Melanoblastenschwärme mit primären Haarkeimen in bestimmten Phasen der Ausdifferenzierung. Histologisch entspricht der Tierfellnaevus der Morphologie des Compound-Naevus. RUSSELL und REYES (115) beschrieben 7 Fälle (= 13 %) von 53 Giant-Naevi, welche maligne entarteten.

Das juvenile Melanom macht etwa 6-8 % aller beim Kind und 1 % aller untersuchten Naevi aus (MC WORTHER, FIGI und WOOLNER (143), GRUPPER und TUBIANA (63), HENDRIX (70), WITTELS (141)). GARTMANN (54) sieht im juvenilen Melanom eine besondere Variante des Naevuszellnaevus. Es tritt angeboren auf im Kindesalter oder erst nach der Pubertät. Der älteste bisher beschriebene Patient war 56 Jahre alt (ALLEN (6)). KERNEN und ACKERMANN (81) beobachteten Träger eines juvenilen Melanoms im Alter von 62, 64 und 65 Jahren. Es gibt bezüglich der Häufigkeit keinen Geschlechtsunterschied. Nach ALLEN (6) ist die Aussicht auf maligne Entartung des juvenilen Melanoms nicht größer als beim Compound-Nevus, nämlich 1,2 : 100 000.

DUVERNE und PRINIERAS (38) beobachteten bei einem 19-jährigen Mädchen ein metastasierendes juveniles Melanom. ALLEN (7), KERNEN und ACKER-MANN (81) glauben nicht, daß es sich bei diesem Fall um ein juveniles Melanom gehandelt hat, da nach ihrer Auffassung juvenile Melanome in keinem Fall metastasieren. HERZBERG (71) sowie WITTELS (141) beschreiben mehrmalige lokale Rezidive eines juvenilen Melanoms. Auch tritt das juvenile Melanom gelegentlich multipel auf (MEYER-ROHN (88)), MIESCHER und v. ALBERTINI (39), PAUTRIER und WORINGER (101) und BRUNCK (22) schlagen die Bezeichnung "Blasenzellnaevus" für das juvenile Melanom vor, da der Begriff "Melanom" nach unserem Sprachgebrauch bereits die Malignität beinhaltet.

Der blaue Naevus (TIÈCHE (134)) (der Mongolenfleck und der sogenannte Naevus von Ota) ist ein kleines, scharf abgegrenztes knötchenförmiges Mal von stahlblauer bis bläulich schwarzer Farbe, das meist einzeln, sehr selten aber auch multipel vorkommt. Nach Ansicht einiger Autoren soll sich der blaue Naevus aus Zellhaufen von Melanoblasten, die auf dem Wege von der Neuralleiste zur Epidermis stecken geblieben sind, ableiten. Eine maligne Entartung ist sehr selten (MONTGOMERY und KAHLER (92) und ALLEN und SPITZ (7)). Bei eingetretener Entartung wächst der Tumor sehr langsam und wird im neueren deutschen Schrifttum auch als "Melanosarkom" bezeichnet, welches selten vorkommt. Der Typus vulgaris des blauen Naevus kommt hauptsächlich an den Extremitäten vor und tritt bevorzugt bei den Angehörigen der dunklen Rasse auf. Der blaue Naevus des Typus cellularis ist im allgemeinen größer als der des Typus vulgaris. Der Mongolenfleck tritt bevorzugt bei Kindern der gelben Rasse im Bereich des Steißbeines auf, teils solitär teils multipel (COLE, HUBLER und LUND (28)). Nach ITO (76) gehen die Zellen ebenso wie die des blauen Naevus aus der perineuralen Pigmenthülle hervor (DORSAY und MONTGOMERY (35)). STARK (130) sieht im Mongolenfleck ein Restlager des embryonalen Bestandes an dermalen Melanozyten. Der Naevus Ota stellt eine Art Mongolenfleck dar, der die Gesichtshaut betrifft und auf die tieferen Hautschichten übergreift.

LACROUX und Mitarbeiter (86) beschreiben einen Fall von einem Naevus fuscocoeruleus ophthalmomaxillaris, wobei Rassenbastardierungen nicht vorliegen müssen.

Die melanotische Praecancerose (lentigo malin des vieillards Dubreuilh; senile freckles HUTCHINSON, prämaligne (praecancerose) Melanose (GOTTRON und SCHÖNFELD (58)), Melanosis praemaligna (GANS und STEIGLEDER (50)), Melanose circonscrite prècancèreuse DARIER) stellt makroskopisch meist einen flachen, landkartenartig, schuppigen Pigmentfleck dar,

der vorwiegend im Gesicht (Wangen, Mundschleimhaut und Conjunctiven) (REESE (108) und HEALY (64)) auftritt. Der Übergang in ein malignes Melanom läßt sich nicht mit Zahlen angeben, ist aber sehr häufig (SCHUERMANN 75 % (129), GARTMANN 71 % (55), MIESCHER 20 % (90), SYLVÉN 4,4 % (125)). Meist tritt sie erst jenseits des 5. Dezenniums auf. Bis zur malignen Entartung verstreichen durchschnittlich 15 bis 20 Jahre. SYLVÉN (125) sah Entartungen zwischen 3 und 42 Jahren. Daraus ergibt sich, daß ein hoher Prozentsatz von Trägern einer melanotischen Praecancerose vor der Entartung zum Melanom eines anderen Todes sterben werden. Gelegentlich wurden auch Spontanrückbildungen beobachtet. Therapeutisch ist bei bestehender melanotischer Praecancerose die Excision im Gesunden die Methode der Wahl.

Nach der vorstehenden Übersicht über Pigmentmäler soll im Folgenden die Frage einer eventuellen Tumorentstehung nach traumatischer Schädigung untersucht werden. Obwohl im letzten Jahrzehnt eine Melanomentstehung nach Traumen am Pigmentnaevus zunehmend abgelehnt wird (BÜNGELER (24)) erscheinen vereinzelt doch immer wieder Arbeiten, die auf einen derartigen Zusammenhang hinweisen (FRÄDRICH und POPPE (49), KNOLL (83), PERUSSIA (102), KERIN und KATZENSTEIN (80), MCGOVERN (59) und RAVEN (106)). Um genauere Angaben über den postoperativen Verlauf und den derzeitigen klinischen Lokal- und Allgemeinbefund von Personen, deren excidierte Naevi in der Zeit von 1946 bis 1963 am Pathologischen Institut der Universität München untersucht wurden, zu erhalten, wurden ausführliche Fragebogen an die behandelnden Ärzte versandt oder es wurden die Patienten aufgefordert, sich nachuntersuchen zu lassen. In dem obengenannten Zeitabschnitt wurden 660 Naevi histologisch untersucht. In 394 Fällen wurden gut verwertbare Auskünfte erhalten. Die Naevusverteilung auf der Körperoberfläche, die für den Vergleich mit der Melanomentstehung von großem Interesse ist, ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

TABELLE 1

Prozentuale Verteilung von 394 in der Lokalisation auswertbaren Naevusfällen

Kopf (ohne Auge)	162 Fälle	41 %
Auge	8 Fälle	2 %
Hals	20 Fälle	5 %
Rücken	64 Fälle	16,5 %
Bauch	19 Fälle	5 %
obere Extremitäten	32 Fälle	8 %
Regio thoracalis	35 Fälle	9 %
Regio inguinalis, analis und pubis	22 Fälle	5,5 %
untere Extremitäten	32 Fälle	8 %

Ob die gefundene Oberflächenverteilung der Naevi wirklich als absolut anzunehmen ist, erscheint fraglich, da Naevusexcisionen häufig aus kosmetischen Gründen erfolgen und somit Excisionen im Gesichtsbereich bevorzugt durchgeführt werden dürften. Es lassen sich über die Verteilung der Naevi auf der Körperoberfläche kaum genaue Angaben machen. Besonders zu berücksichtigen wäre die Alterszusammensetzung des Untersuchungsgutes, da die Zahl der Naevi zum Teil mit zunehmendem Alter jenseits der Pubertät stark zunimmt. Bei Totgeborenen und Säuglingen konnte REISS (111) überhaupt keine Pigmentnaevi feststellen. Mit diesen Nachuntersuchungen über excidierte Naevi sollte aber weniger eine statistische Untersuchung über die Verteilung der Pigmentnaevi auf der Körperoberfläche durchgeführt werden, sondern vielmehr die Frage geklärt werden, ob nach subtotaler oder totaler Naevusexcision eine maligne Entartung auftreten kann.

Von 394 Fällen, die zwischen 3 und 18 Jahren post operationem untersucht wurden, konnten genaue Verlaufsbefunde erhoben werden (Tabelle 2). Nur in einem der 394 auswertbaren Fälle trat 8 Monate nach der chirurgischen Excision (histologische Diagnose: papillärer intraepidermaler hyperkeratotischer Pigmentnaevus) bei einem 72-jährigen Patienten ein eventuell metastasenverdächtiger Befund auf. Dieser bestand in einer Hemiplegie (Hirnmastase ?) bei gleichzeitigem metastasenverdächtigen Befund des 4. LWK. Da keine Sektion durchgeführt wurde, ist bei diesem Fall neben der Möglichkeit eines metastasierenden malignen Melanoms besonders ein Bronchialkarzinom zu diskutieren. Bei zwei anderen Patienten, die zwischenzeitlich verstarben, wurden jeweils Todesursachen festgestellt, die nicht mit einem Melanom in Beziehung standen. Ein klinischer Verdacht auf das Bestehen eines malignen Melanoms trat auch dann nicht auf, wenn der Naevus bis an den Excisionsrand oder gar, wie es in 23 Fällen vorkam, durch 2-3 Teilexcisionen entfernt wurde. In diesem Zusammenhang muß allerdings erwähnt werden, daß die klinische und auch die histologische Diagnose "Pigmentnaevus" oder "malignes Melanom" nicht immer eindeutig festlegbar ist. Eine Behandlung als ob ein malignes Melanom vorläge, ist in sehr seltenen Zweifelsfällen immer angezeigt, wie drei Fälle des vorliegenden Untersuchungsgutes zeigen. Diese drei Grenzfälle wurden von Professor HUECK untersucht, wobei nur in einem Fall der histologischen Diagnose der Zusatz beigefügt wurde, daß kein Anhalt für Malignität bestehe, während in den beiden anderen Fällen die Möglichkeit einer Malignität eingeräumt wurde. Spätere klinische und histologische Untersuchungen bestätigten bei allen drei Fällen die Malignität.

TABELLE 2

(Beobachtungszeit der Pigmentnaevusfälle nach chirurgischer Excision.
394 verwertbare Fälle)

10 Jahre und längere erscheinungsfreie Beobachtungszeit	85 Fälle	22 %
5-10 Jahre erscheinungsfreie Beobachtungszeit	257 Fälle	65 %
3-5 Jahre erscheinungsfreie Beobachtungszeit	53 Fälle	13 %

Auf Grund der vorliegenden Befunde kann als eindeutig angenommen werden, daß durch die chirurgische Naevusbehandlung -vorausgesetzt, daß die histologische Diagnose sicher ist- in keinem Fall eine maligne Entartung des Pigmentnaevus auftritt. Eine weitere Stütze erfahren diese Befunde durch persönliche Mitteilungen von KALKOFF, MARCHIONINI, SCHIRREN und SYLVÉN, die übereinstimmend bestätigen, daß sie niemals Fälle beobachteten, bei denen nach chirurgischer Naevusexcision maligne Melanome auftraten. FRÄDRICH und POPPE (49) teilen allerdings mit, daß sie in 27 Fällen nach Naevusexcisionen maligne Melanome beobachteten. Jedoch kritisiert bereits NIKOLOWSKI (97), daß ihm nach chirurgischer Excision von etwa 400 Pigmentnaevi kein einziger Fall eines später auftretenden malignen Melanoms bekannt wurde. NIKOLOWSKI (97) zitiert dabei noch RICHTER, der über gleiche Erfahrungen berichtet. Ferner sprechen sich folgende Autoren für eine gefahrlose Entfernung von Pigmentnaevi aus: GARTMANN (53), GREITHER (62), ZENKER (146), GERTLER und GARTMANN (66). Mit für die Ungefährlichkeit einer chirurgischen Pigmentnaevusentfernung sprechen folgende Tatsachen fernerhin: ein Zusammenhang zwischen den zahlreichen täglichen Traumen vieler Stellen der Körperoberfläche und dem vermehrten Auftreten maligner Melanome an besonders exponierten Stellen konnte bisher nicht beobachtet werden. BÜNGELER und KLOOS (23) wiesen an Hand von Statistiken nach, daß in Zeiten vermehrter Körperverletzungen (Krieg) kein zahlreicheres Auftreten von malignen Melanomen beobachtet wurde. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den zahllosen Hauterkrankungen, die größere Hautareale befallen und mit chronisch entzündlichen Vorgängen einhergehen (Psoriasis, Ekzem u. a.), die auch kein vermehrtes Auftreten von malignen Melanomen nach sich ziehen. Gleiche Beobachtungen liegen bei ausgedehnten Verbrennungen der Haut vor. Die Fälle von ARZT (8) (Melanom im Bereich einer Brandnarbe) und von HELLMANN (66) (Melanom im Bereich eines Lupus vulgaris) sind eher zufällig und können bei der Vielzahl solcher Erkrankungen nicht causalgenetisch in Betracht gezogen werden. MC NEER (94) hat bei 70-80 jährigen Patienten Pigmentnaevi der Fußsohle, die Wachstumsaktivität zeigten, untersucht. Er fand dabei keinen Einfluß des täglichen Traumas auf die Wachstumsvorgänge und keinen Übergang in ein malignes Melanom. Eine

Ausnahme macht das Xeroderma pigmentosum -eine echte Praecancerose- bei der sich neben Basaliomen und Plattenepithelcarcinomen der Haut auch maligne Melanome entwickelten (NICOLAS und Mitarbeiter (96), VAN PATTEN und DRUMMOND (100), RONCHESE (113), MOORE und IVERSEN (93) und GARTMANN (52)).

Bei chronisch entzündeten Pigmentnaevi zeigt sich Juckreiz und Spannungsgefühl wie beim malignen Melanom. Histologisch finden sich dabei Riesenzellgranulome um die Haarfollikel.

DAS BIOLOGISCHE VERHALTEN DER MALIGNEN MELANOME:

1.) Nomenklatur des malignen Melanoms

Früher wurde viel über die richtige Bezeichnung ob "Melanokarzinom oder Melanosarkom" diskutiert. Bedingt waren diese Diskussionen durch vage Vorstellungen und Hypothesen über die Mutterzelle der Melanocyten. Es ist jedoch nach unseren heutigen Kenntnissen absolut von Vorteil, von einem malignen Melanom zu sprechen, da dabei über die Herkunft der Mutterzelle nichts ausgesagt wird.

2.) Formale Genese des malignen Melanoms

Als Melanom bezeichnet man eine Geschwulst, die von den pigmentbildenden Zellen herrührt und deren Entwicklung maligne verläuft (Definition nach DELACRETAZ und JÄGER (32)). Unter pigmentbildenden Zellen sind Melanocyten (= reife melaninbildende Zellen) zu verstehen (FITZPATRICK und LERNER (48) und (48 a)). Der dritten Art von Zellen des Pigmentzellsystems beim Menschen, den Melanophagen (= Makrophagen), kommen beim malignen Melanom keinerlei Bedeutung zu. Die Herkunft der Melanoblasten war Jahrzehnte lang sehr umstritten.

Chronologisch ging die Auffassung über die Herkunft der Melanoblasten davon aus, daß diese epithelialen Ursprungs sind. Es seien hier nur wenige Autoren erwähnt, die sich seit DURANTE 1874 (37) zur epithelialen Genese bekennen: ABESSER (1), BLOCH (17 und 18), UNNA (136)).

Die Mehrzahl der Forscher früherer Zeiten nimmt eine Abstammung der Pigmentzellen aus dem Mesenchym an und zwar sollen demnach die epidermal vorkommenden Pigmentzellen als farblose Vorstufen ins Epithel eingewandert sein und hier erst durch die Reifung der Fermente Melanin bilden (v. KÖLLIKER (84), BOLK (19), FISCHER (47), ELIAS (40 und 41)).

Ferner wurden vereinzelt noch andere Hypothesen aufgestellt, so glauben EHRMANN (39) und SCHUBERT (128), daß die dermalen Pigmentzellen zwar mesodermaler Herkunft seien, aber aus einem Zellstamm eigener Art hervorgingen, den sogenannten Melanoblasten. BLOCH (18) glaubt, daß nur Epidermiszellen (Basalzellen und dendritische Zellen) die Fähigkeit zur Pigmentbildung besitzen, wobei in der Cutis vorkommende Pigmentzellen nur Melanophagen seien, die ihr Pigment aus geschädigten epidermalen Pigmentzellen aufgenommen haben. Letztlich wurde in der Zeit um die Jahrhundertwende noch die Meinung vertreten, daß Granulocyten (= Wanderzellen, Leukocyten) aus hämatogenen Vorstufen Pigmente bilden und an Epidermiszellen abgeben (ABEY (4), PRENANT (105)).

Erstmals BORCEA (20) und WEIDENREICH (139) teilten ihre Auffassung von einer Abkunft der Pigmentzellen von der Neuralleiste mit. BORCEA (20) stützt sich dabei auf Knochentischembryonen und konnte mit anatomischen Methoden erkennen, daß Neuralleistenzellen zur Körperperipherie wandern. WEIDENREICH (139) weist in einer umfangreichen Arbeit über Untersuchungen an Amphibien und Petromyzen darauf hin, daß an bestimmten Orten oft nicht Pigmentzellen, sondern nur die Entwicklung des Pigmentes in bereits vorgebildeten Zellen beobachtet wird. "Es scheint mir nämlich so, als wenn die Pigmentzellen ektodermaler Herkunft wären und sich aus der Zellmasse des Verschlußgebietes des Neuralrohres ähnlich wie die Nervenleiste lösten, um sich von da aus im Organismus auf bestimmten Wegen auszubreiten; die Ausarbeitung des Pigmentes braucht dabei erst zu erfolgen, wenn die Zelle ihr Lokalisationsgebiet bereits erreicht hat".

Wenn auch die Ergebnisse und Mitteilungen all dieser Arbeiten heute als größtenteils überholt und teilweise als falsch gelten, so müssen die Arbeiten von BORCEA (20) und WEIDENREICH (139) als echte Pionierleistungen von großer Richtigkeit herausgestellt werden. Aufbauend auf die beiden Arbeiten von BORCEA (20) und WEIDENREICH (139), die über 2 Jahrzehnte völlig unbeachtet blieben,

gelang RAWLES (107) der experimentelle Beweis für die Abkunft der Melanoblasten von der Neuralleiste. Die Pigmentzellgenese beim Menschen wurde durch Arbeiten von ZIMMERMANN (148 und 149), ZIMMERMANN und CORNBLEET (147), ZIMMERMANN und BECKER jr. (150 und 151) und BECKER jr., FITZPATRICK und MONTGOMERY (14)) im wesentlichen erklärt. Die zuletzt angeführten Autoren haben an 107 Negerfeten (7. Woche bis Geburtstermin) Untersuchungen durchgeführt. Kurz zusammengefaßt besagt die Neuralleisten-Theorie folgendes: Bis zur 6. Schwangerschaftswoche erfolgt die Ausbildung der Neuralleiste und die Mesektodermauswanderung. Ab der 10. Woche können Vorläufer oder Melanocyten nachgewiesen werden. Nach ZIMMERMANN und BECKER jr. (150 und 151) wandern aus der Neuralleiste die jungen Melanoblasten aus und als junge unreife Melanocyten in die Dermis ein. Zuerst treten sie im Kopfgebiet in Erscheinung. Aus der Dermis wandern Melanoblasten gegen die Unterfläche der Epidermis und dringen von der 11.-12. Woche an in diese ein. Eine Übergabe von Pigmentgranula durch dendritische Melanocyten an Epithelzellen wurde für den 5. Monat nachgewiesen (ZIMMERMANN und CORNBLEET (147)).

Schließlich erschöpft sich das dermale Melanocytenreservoir bis auf Restbestände in einzelnen Körperregionen. Das Epithel der Epidermis besitzt keine Pigmentbildungspotenz. Sehr oft schließen sich auch die Melanoblasten an Gefäße der Endstrombahn und an Nervenendigungen an. Ferner bleiben sie lange Zeit ungefärbt und sind in diesem Stadium von Mesenchymzellen kaum zu unterscheiden.

Genauere biochemische Kenntnisse über den Cancerisierungsvorgang und die auslösenden Momente liegen auch für die Melanoentstehung noch nicht vor. Über die Bedeutung des Melaninstoffwechsels für das Auftreten und Fortbestehen des Tumors gibt es viele spekulative Hypothesen, von denen keine auch nur einigermaßen fundiert ist. Die Melaninbildung im Tumor scheint zum Teil eine Milieufolge zu sein, denn es wurden Fälle beobachtet, bei denen an der Haut Leukometastasen bestanden, während die Organmetastasen pigmentiert waren (KÖRBER und WEIGHBRECHT (85)) oder bei Anschluß der Metastasen an die Epidermis wieder Pigmentierung auftrat (BOTHAS und LENNOX (21)). Ferner können bei solchen Leukomelanomen sogenannte "molekulare Defekte", wie sie bei zahlreichen Tumoren beobachtet werden, für die Depigmentierung verantwortlich sein. Eine weitere Ursache wäre eventuell darin zu sehen, daß gerade Leukomelanome mit ihren spindelzelligen Strukturen, aus unreifen Melanoblasten bestehen, die noch keine Pigmentierung zeigen.

Die Metastasen, die beim malignen Melanoin durch Verschleppung von trans-

formierten Zellen auf dem Lymph- oder Blutwege, aber auch durch direkte Ausbreitung entstehen können (siehe später), werden durch Melanoblasten gebildet, die auf dem Verschleppungswege oder kurz nach der Einnistung am neuen Ort gereift sind. Dadurch haben sie die Fähigkeit erhalten, wieder Melaninpigmente zu bilden.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist auch das Auftreten von Melanomen bei Albinoten (3 Fallbeschreibungen von LEONHARDI und GRASSO (87) und YOUNG (145)) nichts besonderes. Allerdings ist das bevorzugte Auftreten der malignen Melanome bei Negern an der unpigmentierten Fußsohle ein Merkmal, das insofern auf eine biochemische Besonderheit schließen läßt, als vielleicht nur unreife Melanoblasten -sie zeigen keine Pigmentbildung- zur malignen Entartung befähigt sind.

Der Einfluß von Sexualhormonen ist schwer zu objektivieren und geht, wenn auch vereinzelt Autoren gegenteilige Meinungen vertreten (GREIFELT (61)), nicht über die bei allen anderen Tumoren gezeigten Wachstumstendenzen hinaus. Insgesamt läßt sich kein Einfluß der Hormone auf die Melanomgenese feststellen. Zumindest kann keine Parallelität zu anderen vorwiegend durch Hormone ausgeloste bzw. gesteuerte Erkrankungen (wie Morbus Addison, Diabetes mellitus etc.) festgestellt werden.

Familiäre Häufungen sind bisher lediglich in geringer Anzahl mitgeteilt worden (DAVENPORT (30), SILCOCK (119), PFINGST und GRAVES (103), WAARDENBURG (138), CAWLEY (25), SCHOCH (126) und MILLER und PACK (91)). Bei der Seltenheit der Fälle könnte eine Zufälligkeit nicht ausgeschlossen sein. Allerdings beziehen sich diese beschriebenen Fälle alle auf die Aderhautmelanome. Sicherlich haben derartige Erscheinungen GORDON zu der Hypothese der Erbllichkeit durch ein Gen beim Melanom veranlaßt, was aber vorläufig noch jeder Beweisfähigkeit entbehrt. In der Literatur wird allerdings vereinzelt auf die Erbllichkeit von Melanomen bei Diphtheren, Fischen, Amphibien, Reptilien und Säugetieren hingewiesen.

3.) Lokalisation der Primärtumoren der Haut

Die Lokalisation der malignen Melanome der Haut gewinnt Bedeutung in Hinsicht auf die Entstehung durch exogene Einflüsse (Sonnenstrahlen, häufige Trau-

men ect.) auf Naevi: Zahlreiche Autoren -es sollen nur einige größere Auswertungen angeführt werden- ALLEN und SPITZ (7), PACK, SINNER (118), SYLVÉN (125) und MIESCHER (90), haben die Verteilung untersucht. Um einen weiteren Beitrag zu leisten und die bisherigen Ansichten zu überprüfen, wurde die Frage der Verteilung erneut geprüft. In der Aufgliederung habe ich mich dabei an die in den meisten Arbeiten gewählte Aufteilung gehalten, um Vergleiche ziehen zu können. Die nachuntersuchten Fälle von malignen Melanomen des Auges habe ich außer Betracht gelassen, um eine unrichtige Bevorzugung des Kopfes nicht vorzutäuschen, denn das Krankengut der malignen Melanome des Auges verteilt sich über den ganzen südbayerischen Raum und zum Teil noch darüber hinaus, was bei den Fällen von malignen Melanomen der Haut nicht der Fall ist. Es wurden für die Verteilungsstudien aber auch die Melanome berücksichtigt, über deren postoperativen Verlauf kein Abschluß zu bekommen war. Die Melanome des Mund- und Rachenraumes wurden bei den malignen Melanomen des Kopfes mitberücksichtigt.

Bei 282 malignen Melanomen von insgesamt 299 Fällen mit bekanntem Primärtumor ergibt sich folgende Verteilung auf die Körperoberfläche:

TABELLE 3

Kopf und Halsregion (ohne Augenmelanome):	47 Fälle	16,7 %
Stamm:	82 Fälle	29,1 %
Genitale (+ Regio inguinalis):	12 Fälle	4,25 %
obere Extremität	43 Fälle	15,25 %
untere Extremität	98 Fälle	34,7 %
Unbekannter Primärtumor nur Metastasen feststellbar 15 Fälle.		

Übersicht über die Verteilung von etwa 5 000 Fällen der Weltliteratur (SINNER (118)):

Kopf und Halsregion (ohne Augenmelanome)	20,2 %
Stamm	28,4 %
Genitale (+ Regio inguinalis)	3,6 %
obere Extremität	14,8 %
untere Extremität	33,0 %

Lieblingssitz am Kopf sind die Wange und das Ohr. Beim Vergleich der Prozentzahlen unter Berücksichtigung der Körperoberfläche der jeweiligen Region ist die Kopf - Halsregion deutlich häufiger befallen wie der Stamm, an dem nur die weibliche Brust ein bevorzugtes Auftreten hat.

Die obere Extremität zeigt nur eine niedrige Befallsquote. Auffallend ist, daß der Oberarm häufiger Träger eines Primärtumors ist als der Vorderarm oder gar die Hand, wobei letztere beiden bei weitem mehr Naevi aufweisen als der Oberarm (REISS (111)) und wesentlich häufiger Traumen ausgesetzt sind als der Oberarm. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, daß Melanome nicht aus traumatisierten Naevi entstehen.

Beim Vergleich der Prozentzahlen, bezogen auf den Oberflächenanteil, nimmt am Bein die Häufigkeit von proximal nach distal zu. Insgesamt gesehen ist am ganzen Körper die untere Extremität noch bevorzugter als Primärtumorsitz als die Kopf- und Halsregion (vgl. auch SINNER (118), ESTRADÉ (44) und ACKERMANN (2)). Auffällig ist, daß am Stamm besonders wenige maligne Melanome im Bereich der Gürtellinie vorkommen, wo doch ständige Reize auf bestehende Naevi ausgeübt werden.

Die Beobachtungen von GIBSON, MONTGOMERY und WOOLNER (57), daß 3-4 % aller Melanome vom Nagelorgan ausgehen, kann weder für die untere noch für die obere Extremität bestätigt werden. Bei den eigenen Fällen konnte ein einziges subunguales Melanom des Daumens der rechten Hand bei einer 35-jährigen Frau beobachtet werden. Auch RODÈ (112) konnte bei 314 Melanomfällen nur ein einziges subunguales Melanom des Daumens feststellen, wobei die Diagnose nicht einmal 100 %ig feststand. Die Lokalisation der Primärtumoren zeigt nach PACK (99) bei der weißen, schwarzen und gelben Rasse keinen Unterschied. SIRSAT (120 und 121) gibt allerdings für Neger eine Bevorzugung der unteren Extremität mit 92 % und für Inder mit 75 % an. YOSHIDA (144) stellte auch bei Japanern eine stärkere Bevorzugung der unteren Extremität fest. BAUER (10), ENOS und HOLMES (43) weisen auf das sehr häufige Vorkommen des malignen Melanoms an den schwach pigmentierten Fußsohlen bei Negern in den Tropen hin. SUTTON und MALLIA (124), BAUER (10), DICKSON und JARMAN (34) nehmen an, daß bei Negern Melanome seltener auftreten als bei Weißen. BAXTER (12) dagegen sah keinen Unterschied. Da ausführlichere Untersuchungen nur bei den Negern Nordamerikas, die meist Mischlinge sind, vorliegen, sind alle Berichte über Rassenunterschiede mit Vorsicht aufzunehmen.

4.) Weitere Lokalisationen innerhalb der Körperöffnungen

Intrakorporale Melanome sind selten.

a) Maligne Melanome im Mund- und Kieferbereich

Bis 1960 wurde in der Weltliteratur nur über 109 Fälle von malignen Melanomen der Mundhöhle berichtet. Auf Grund des vorliegenden Untersuchungsgutes und der Literatur muß allerdings angenommen werden, daß bis dahin bereits wesentlich mehr Fälle beobachtet wurden. Bei den hier vorliegenden Fällen von malignen Melanomen wurde bei 3 Patienten von 299 eine Lokalisation im Mund- und Kieferbereich festgestellt. Das sind etwa 3 % und deckt sich mit den Beobachtungen von ADAIR mit 1,3 %, BAXTER mit 0,6 %, AFFLECK mit 0,4 %, HOBACEK mit 1,2 %, ALLEN und SPITZ mit 2,3 % und TEUBNER mit 0,5 % der Gesamtfälle (TEUBNER (133)). Unter den untersuchten Melanompatienten fand ich, wie soeben erwähnt, 3 orale maligne Melanome, welche alle am Oberkiefer bzw. weichen Gaumen auftraten und 2 weitere Fälle, bei welchen sich im oralen Bereich Metastasen fanden. Es sei mir als Zahnarzt gestattet auf diese 3 Fälle von oralen Primärtumoren ausführlicher einzugehen.

Der erste Patient, ein 1915 geborener Mann, trägt seit 1952 eine totale Oberkieferprothese, die im April 1961 durch eine neue ersetzt wurde. Kurz darauf paßt diese nicht mehr und der Zahnarzt stellt eine schwärzliche Verfärbung am Oberkiefer fest. Die klinischen Untersuchungen ergeben die Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms mit bereits manifesten Metastasen in beiden Axillen. Es wird eine Strahlenbehandlung durchgeführt, nach der sich die Metastasen zurückbilden. Da aber nach etwa 6 Monaten am Gaumen ein Ulcus auftritt, wird eine Probeexcision durchgeführt, die die Diagnose eines "polymorphzelligen malignen Leukomelanoms" ergibt. Die Behandlung erfolgt wieder mit dem Betatron. Ende 1963 erfolgt bei allgemeiner Metastasierung der Exitus.

Der zweite Patient, eine 1902 geborene Frau, gibt 1964 an, daß sie seit einigen Jahren an ihrem Gaumen bläuliche Erhabenheiten habe. Die Probeexcision ergibt die Diagnose eines malignen Melanoms. Die Behandlung erfolgt mit 6000 r anschließend mit 4800 r und 4500 r. Darauf zeigt sich jedoch ein kaum verändertes Bild. Ein halbes Jahr später wird eine Radiumspickung durchgeführt da im Vestibulum oris plötzlich ein neuer Tumor wächst und der alte ebenfalls neue Wachstumsaktivität zeigt. Zwei Monate später ergibt sich bei

einer Röntgenuntersuchung noch kein Anhalt für Lungenmetastasen sowie keine sichtbare Ausdehnung auf den Oberkieferknochen. Sechs Monate später starb die Patientin an einer ausgedehnten Lungenmetastasierung.

Der dritte Patient, ein 1907 geborener Mann, entdeckte 1963 eine schmerzhaft gefärbte Verfärbung am Oberkiefer. Eine Operation war wegen zu großer Ausdehnung des Tumors mit regionären Lymphknotenmetastasen nicht mehr möglich. Röntgendiagnostisch waren noch keine Metastasen feststellbar. Die histologische Untersuchung ergab ein malignes Melanom. Ein halbes Jahr später sind ausgedehnte Destruktionen zur linken Kieferhöhle erkennbar. Es wird palliativ noch eine Strahlenbehandlung durchgeführt. Anfang 1966 kam der Patient ad exitum.

In allen drei Fällen haben wir einen erschreckend schnellen Verlauf und jeweils ein schon längeres Bestehen der Tumoren bis zu ihrer eigentlichen Entdeckung. Ferner finden sich alle drei Tumoren im Oberkieferbereich, was im Einklang mit den Arbeiten von TEUBNER (133), CHAUDRHY, HAMPEL und GORLIN (26) und NEGRI und TREVES (95) steht, die übereinstimmend eine Lokalisation am Oberkiefer mit 80 % und am Unterkiefer mit 20 % angeben. Seltener Primärlokalisationen für maligne Melanome sind der Mundboden, die Tonsillen und das Vestibulum oris. CHAUDRHY, HAMPEL und GORLIN (26) beschreiben ein starkes Ansteigen der Häufigkeit der oralen malignen Melanome jenseits des 50. Lebensjahres, was an eine Entstehung aus einer melanotischen Praecancerose denken läßt, wenngleich diese beim weiblichen Geschlecht häufiger anzutreffen ist (Geschlechtsverteilung: weiblich : männlich = 1 : 2).

Differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen ist das "Melanocarcinoma congenitum", welches erstmals von KROMPECHER beschrieben wurde. Dieser auch als "benignes Melanom" (PICHLER und TRAUNER (153)) bezeichnete Tumor unterscheidet sich vom malignen Melanom durch sein Auftreten im frühkindlichen Alter, sein histologisches Bild und vor allem dadurch, daß er nicht metastasiert (HELD (65)). Die totale chirurgische Entfernung ist die definitive und beste Behandlungsmethode dieses Tumors.

Zur Behandlung der oralen malignen Melanome der Erwachsenen kann nur gesagt werden, daß sie chirurgisch kaum angehrbar sind, andererseits bei der bekannten relativen Strahlenunempfindlichkeit dieser Tumoren von vorneherein ein infauster Verlauf zu erwarten ist. Dazu kommt noch, daß eine Frühentdeckung sehr selten ist.

Es wurden selten Primärtumoren der Speicheldrüsen beschrieben (GREENE und

BERNIER (60)), was von der Speicheldrüsenentwicklung her verständlich ist.

b) Maligne Melanome des Vestibulum nasi und der Nasennebenhöhlen

PONCET (104) beschreibt 1965 300 Fälle der Weltliteratur mit dieser Lokalisation und findet, daß der Verlauf wie bei den oralen malignen Melanomen meist infaust ist. Dies ergibt sich aus den besonderen anatomischen Verhältnissen, da hier nur beschränkt radikal operiert werden kann und das Lymphabflußgebiet sehr verzweigt ist. Am häufigsten werden das Nasenseptum (BAUER und FUCHS (11)) sowie die Nasenmuschel befallen. Die Nebenhöhlen sind relativ seltene Lokalisationen der Primärtumoren.

c) Maligne Melanome im übrigen Respirations- und Verdauungstrakt

Die Lokalisationsmöglichkeiten der Primärtumoren enden nicht mit der primären Mundbucht, sondern es finden sich darüber hinaus auch Tumoren im Bereich des Larynx (CURTISS und KOSINSKI (29), FENNING (46) und FAABORG-ANDERSEN (45) z. B. am Stimmband) und des Ösophagus (BAUR (9), JOLIAT (78) und SIRSAT (121)). Im untersuchten Krankengut fand sich kein solcher Fall. In der Weltliteratur wurden bisher 4 Fälle von einem primären malignen Melanom der Lunge beschrieben (ROSENBLATT und LISA (114), TEUBNER (131 und 132), HSU, WU und CHEN (75) und SALM (117)). Eine Lokalisation, welche entwicklungsgeschichtlich gesehen denkbar wäre, wenn auch nicht ausgeschlossen werden kann, daß sehr kleine Primärtumoren anderer Lokalisation übersehen wurden.

Primäre maligne Melanome des Magens und der Gallenblase sowie des Dünndarms wurden beschrieben. Allerdings stehen sichere Beweise dafür aus, daß es sich um Primärtumoren gehandelt hat.

Primäre maligne Melanome des Analbereiches und des Rektums sind nicht selten, jedoch wegen der raschen Metastasierung in die Leber in ihrem Verlauf meist infaust. An die Lokalisation im Analbereich ist vor allem zu denken, wenn eine Metastasierung nachgewiesen ist, jedoch ein Primärtumor an der äußeren Haut nicht auffindbar ist.

d) Maligne Melanome im Genitalbereich

Das maligne Melanom des Genitalbereiches ist selten und bei der Frau häufiger als beim Mann. Es kommt bei der Frau an der Vulva und der Vagina öfters vor als man vermutet. Auch die Portio vaginalis uteri und die Ovarien (Entstehung aus einem Teratom) können gelegentlich Ursprungsorte sein.

Primäre maligne Melanome der Glans Penis (REID (110)) wurden wiederholt beschrieben. Selten ist das maligne Melanom der Harnblase (13 Fälle der Weltliteratur). JUDD (79) beschrieb ein malignes Melanom des Ureters.

e) Das meningeale maligne Melanom

Primäre maligne Melanome im Bereich der weichen Hirnhäute, des Groß- und Kleinhirns sowie des Rückenmarkes sind sehr selten. Die meisten Autoren leiten die Wachstumsprozesse von liegengebliebenen dendritischen pigmentierten Zellen der Neuralleiste ab. Ob es sich bei den malignen Melanomen des Groß- und Kleinhirns tatsächlich um primäre Tumoren gehandelt hat, erscheint fraglich. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung bei unbekanntem Primärtumor ist groß. Die Möglichkeit einer direkten Tumordinfiltration eines meningealen malignen Melanoms ist ebenfalls zu erwägen.

5.) Das maligne Melanom des Auges

Vorweg soll die regionäre Aufgliederung des malignen Melanoms des Auges an Hand der untersuchten Fälle dargelegt werden. Insgesamt wurden 202 maligne Melanome des Auges überprüft. In 106 Fällen wurden keine genauen Angaben über den Sitz des Primärtumors erhalten.

Die 96 untersuchten Tumoren waren wie folgt verteilt:

TABELLE 4

Caruncula	2 Fälle	2,0 %
Chorioidea	76 Fälle	79,5 %
Conjunctiva	3 Fälle	3,0 %
Cornea	2 Fälle	2,0 %
Corpus ciliare	2 Fälle	2,0 %
Iris	11 Fälle	11,5 %

Bei den nicht verwendbaren 106 Fällen war das Tumorstadium schon so fortgeschritten, daß der Ausgangspunkt nicht mehr festgestellt werden konnte.

Stark bevorzugt in der Lokalisation ist die Chorioidea mit über 75 % wobei das Zahlenverhältnis zwischen weiblich und männlich mit 39 : 37 Fällen ziemlich ausgeglichen erscheint. Als weitere Hauptlokalisation der malignen Melanome des Auges wäre, wenn auch mit wesentlich geringerer Zahl, die Iris mit 11,5 % zu nennen, während maligne Melanome der Conjunctiva mit 3 %, der Caruncula mit 2 %, der Cornea mit 2 % und des Corpus ciliare mit ebenfalls 2 % bereits selten sind.

Die causale Genese der malignen Melanome des Auges ist ähnlich umstritten wie die der malignen Melanome der Haut. Sicher erscheint nur, daß direkte cancerogene Einwirkungen durch Kontakt mit einem Cancerogen ausschließen. Ihren Ausgang nehmen maligne Melanome des Auges z. T. von zunächst unverändertem Gewebe, von Naevi (CHERNIAVSKY (27)) und einer "melanotischen Praecancerose", die nach REESE (108) auch am Auge vorkommt. Zahlenmäßig sind die malignen Melanome des Auges mit 6 % anzusetzen (PACK (99)). Auch für das vorliegende Krankengut kann annähernd eine Häufigkeit von 6 - 10 % angenommen werden.

Eine familiäre Häufung von malignen Melanomen des Auges fand DAVENPORT (30) mit 5 Fällen bei 3 Generationen einer Familie. Besonders erwähnt werden müssen die malignen Melanome der Papilla nervi optici (SCHRÖDER und SCHAUER (127)). Sie wurden von DE VEER (137) an Hand eines eigenen Falles und der Literatur genauer untersucht. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß es sich meist um Fälle von Aderhauttumoren handelt, die lediglich gegen die Sehnervenscheibe vorgewachsen sind. Differentialdiagnostisch sei hier noch ein melanotischer Tumor der Papilla nervi optici erwähnt, das Melanocytom des Sehnervenkopfes (ZIMMERMANN und GARRON (152)) oder der magnozellige Naevus (COGAN (155)) des Sehnervenkopfes. Diese gutartigen Pigmentumoren dürften öfter vorkommen als sie diagnostiziert werden. Histologisch wurde die klinisch beobachtete Gutartigkeit durch die wenig polymorphe Zellstruktur und Armut an Mitosen bei sehr starkem Pigmentgehalt bestätigt. Auch juvenile Melanome wurden von REESE und JONES (109), SAMUELS (116) und ELLSWORTH (42) am Auge beobachtet.

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER MALIGNEN AUGEN- UND HAUTMELANOME

Bei der Auswertung des vorliegenden Krankengutes konnten von den insgesamt 299 malignen Melanomen der Haut nur bei 192 Fällen Untersuchungen über die Altersverteilung angestellt werden. Von insgesamt 202 Fällen mit malignem Melanom des Auges konnten bei 188 Patienten genaue Angaben über das Alter in Erfahrung gebracht werden (Tabellen 5 und 6).

Die Geschlechtsverteilung ergab bei 299 Fällen von malignem Melanom der Haut ein Verhältnis von weiblich : männlich = 56 % : 44 %, was im Gegensatz zu verschiedentlich vertretenen Ansichten steht. SINNER (118) hat bei 5000 Fällen der Weltliteratur als Verhältnis annähernd 1 : 1 angegeben, nämlich weiblich : männlich = 49 % : 51 %. PACK (99) fand ein Verhältnis von 50 % : 50 % und SYLVÉN (125) kam auf 57 % für das weibliche Geschlecht und 43 % beim männlichen Geschlecht.

TABELLE 5

(Altersverteilung bei 192 Fällen von malignen Melanomen der Haut)

1. Dezennium	0 Fälle	0,0 %
2. Dezennium	4 Fälle	2,0 %
3. Dezennium	20 Fälle	11,0 %
4. Dezennium	32 Fälle	16,5 %
5. Dezennium	34 Fälle	17,5 %
6. Dezennium	39 Fälle	20,0 %
7. Dezennium	36 Fälle	19,0 %
8. Dezennium und älter	27 Fälle	14,0 %

TABELLE 6

(Altersverteilung von 188 malignen Melanomen des Auges)

1. Dezennium	0 Fälle	0,0 %
2. Dezennium	1 Fall	0,5 %
3. Dezennium	6 Fälle	3,0 %
4. Dezennium	14 Fälle	7,5 %
5. Dezennium	30 Fälle	16,0 %
6. Dezennium	54 Fälle	29,0 %
7. Dezennium	48 Fälle	25,5 %
8. Dezennium	35 Fälle	18,5 %

Bei der Altersverteilung der malignen Melanome des Auges kann ein Anstieg um jeweils etwa 100 % nach dem 40. und nach dem 50. Lebensjahr festgestellt werden. Zieht man die natürliche Absterberate noch mit in Betracht, so kann von einer hohen Altershäufigkeit des malignen Melanoms des Auges gesprochen werden, während sich das Auftreten des malignen Melanoms der Haut doch nahezu gleichmäßig ab dem 3. Dezennium verteilt.

Die Geschlechtsverteilung der Augenmelanome ist ausgeglichen (weiblich : männlich = 108 Fälle : 94 Fälle = 53 % : 47 %). Die geringen Unterschiede lösen sich mit Wahrscheinlichkeit bei genügend großem Krankengut auf. Die Häufigkeit der einzelnen primären Lokalisationsmöglichkeiten stimmt bei beiden Geschlechtern ebenfalls weitgehend überein. Die Abweichungen bei den geringen Fallzahlen sind unbedeutend.

VERLAUF UND PROGNOSE

Grundsätzlich metastasiert das maligne Melanom der Haut wie alle anderen malignen Tumoren, direkt mit Einwachsen des Tumors in benachbarte Gewebe, lymphogen und hämatogen. Bei der direkten Metastasierung können wegen der häufigen Lokalisation des Primärtumors im Schädelbereich ausgedehnte Zerstörungen und Tumoreinbrüche in die Schädelhöhle und das Gehirn auftreten. Es ist zweckmäßig wie bei allen anderen Tumoren eine entsprechende Stadieneinteilung von I-III vorzunehmen.

1.) Bei den malignen Melanomen der Haut

Von 299 malignen Melanomen der Haut, bei welchen ich den Verlauf in Erfahrung zu bringen versuchte, bekam ich in 177 Fällen eine genaue Auskunft. Von diesen 177 Fällen wurden 69 maligne Melanome im klinischen Stadium I erkannt und behandelt, davon wurden 56 Patienten einer sofortigen chirurgischen Behandlung zugeführt. Die verbleibenden 9 Fälle wurden 1-2 Jahre mit Bestrahlung behandelt und schließlich als einzige chirurgische Maßnahme eine

Teil- oder Totalexcision für die histologische Untersuchung durchgeführt. In 2 Fällen davon kam es zu weiteren palliativen Operationen bei generalisierter Metastasierung. Bei den 4 restlichen Kranken mit einem malignen Melanom der Haut im klinischen Stadium I wurde die vorgeschlagene Therapie von den Patienten verweigert bzw. verzögert.

49 Fälle wurden im klinischen Stadium II erkannt und behandelt. Bei 56 Patienten mit malignem Melanom der Haut wurde die Diagnose erst im Stadium III erbracht, wobei meist primär Organmetastasen zur Diagnose kamen.

Die noch verbleibenden malignen Melanome der Haut -es handelte sich um 3 orale Primärtumoren- sollen hierbei unberücksichtigt bleiben, da sie auf Grund der schwierigen anatomischen Gegebenheiten chirurgisch kaum angebar sind.

TABELLE 7

(Absterbezeitpunkt von 13 Fällen mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium I)

	>1	1-2	2-3	3-4	4-5	<5 Jahre
Kopf und Hals (ohne Auge)	-	-	-	-	1	2
Stamm	-	-	1	-	-	2
obere Extremität	-	-	-	-	-	1
untere Extremität	-	-	2	1	3	-

TABELLE 8

Absterbezeitpunkt von 49 Fällen mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium II)

	>1	1-2	2-3	3-4	4-5	<5 Jahre
Kopf und Hals (ohne Auge)	1	12	6	1	-	-
Stamm	1	8	5	-	1	-
obere Extremität	1	-	2	1	-	-
untere Extremität	3	1	5	-	1	-

TABELLE 9

(Absterbezeitpunkt von 56 Fällen mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium III)

	> 1	1-2	2-3	3-4	4-5	<5 Jahre
Kopf und Hals (ohne Auge)	6	-	-	-	-	-
Stamm	31	2	2	-	-	-
obere Extremität	1	-	-	-	-	-
untere Extremität	14	-	-	-	-	-

TABELLE 10

(Beobachtungszeit von malignen Melanomen der Haut aus dem klinischen Stadium I, II und III, die über, nach der Behandlung des Primärtumors, ohne weitere Erhebungen blieben, sich aber in ständiger ärztlicher Beobachtung befanden)

	mehr als 3 Jahre	mehr als 5 Jahre
Fälle aus dem klinischen Stadium I	20	32
Fälle aus dem klinischen Stadium II	3	-
Fälle aus dem klinischen Stadium III	-	-

Aus der Tabelle 10 ist die erkrankungsfreie Beobachtungszeit der im Stadium I, II oder III histologisch diagnostizierten Fälle von malignen Melanomen der Haut ersichtlich. Lag zum Zeitpunkt der Diagnose bereits das Stadium III vor, so haben alle Patienten erstarbt. Auch aus der gesamten Weltliteratur liegt kein Fall vor, bei dem ein Patient mit einem malignen Melanom im Stadium III überlebt hatte, nur in Ausnahmefällen starben Patienten des Stadium III später als nach einem Jahr. Diese Ausnahmefälle sind durch das sehr hohe Alter dieser Kranken erklärbar. Auch andere maligne Tumoren nehmen im hohen Alter einen verlangsamten Verlauf.

Zusammenfassend ergibt sich, daß im klinischen Stadium I eine etwa 66 Tage 3-Jahreserlebensgruppe bei der üblichen vom Praktiker ausgeübten chirurgischen Therapie vorliegt. Von 66 Fällen des klinischen Stadium I überlebten

53 Patienten mindestens 3 Jahre. Von 46 Kranken des klinischen Stadium I, welche über 5 Jahre und länger beobachtet werden konnten, erreichten nur 33 ohne nachweisbare Metastasen die 5-Jahresgrenze (etwa 70 %). Von den 52 Fällen mit malignem Melanom der Haut im Stadium II lebten nach 3 Jahren noch 3 Patienten ohne nachweisbare Metastasen. Die Absterberate beträgt hier bereits 90 %. Von 49 über 5 Jahre beobachteten Fällen mit malignem Melanom im Stadium II erreichte keiner die 5-Jahresgrenze. Ebenso muß betont werden, daß bei den vorliegenden Untersuchungen maligne Melanome des Stammes und des Kopfes prognostisch wesentlich ungünstiger abschneiden als solche des Extremitäten.

Legt man keine Stadieneinteilung zu Grunde und ermittelt die Absterberate der untersuchten malignen Melanome der Haut, so ergibt sich, daß in den ersten drei Jahren bereits 70 % der Fälle ad exitum kamen.

2.) Bei den malignen Melanomen des Auges

In 159 von 202 Fällen von malignen Melanomen des Auges konnten genaue Verlaufsuntersuchungen angestellt werden. Im Gegensatz zu den malignen Melanomen der Haut erfolgt die Metastasierung bei den malignen Melanomen des Auges meist primär hämatogen. Etwa 85 % aller Kranken mit einem malignen Melanom des Auges, welche ad exitum kamen, starben an Leber- oder Lungenmetastasen, ohne daß Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden. Aus den Tabellen 11 und 12 ist ersichtlich, daß die Heilungsaussichten beim malignen Melanom des Auges wesentlich besser als bei dem der Haut sind. Dies dürfte primär an der im Durchschnitt häufigeren rechtzeitigen Erkennung und radikalen Behandlung liegen. Unter den 5 Fällen mit malignem Melanom des Auges, welche erst nach mehr als 5 Jahren ad exitum kamen, sind 2 Fälle, die 11 bzw. 14 Jahre nach der Enukleation an Melanommetastasen starben, wie die jeweiligen Obduktionsbefunde ergaben. Bei zwei weiteren Todesfällen handelte es sich um maligne Melanome des Auges, die über 4 bzw. 6 Jahre nur strahlenbehandelt wurden, was die Zeitdauer anbelangt. Nachdem er sich siebenmal einer Operation unterzogen hatte, verschied der Patient an Lebermetastasen. Ebenso wie bei den malignen Melanomen der Haut besteht bei den Spättodesfällen der malignen Augenmelanome zwischen dem ersten Tumornachweis und dem Tod ein kontinuierlicher, meist klinisch nachweisbarer, Tumorbefall.

TABELLE 11

(Beobachtungszeit von malignen Melanomen des Auges, die bisher nach der Enukleation erscheinungs- und beschwerdefrei blieben)

	- mehr als 3 Jahre	mehr als 5 Jahre
Caruncula	-	1
Chorioidea	24	35
Conjunctiva	1	2
Cornea	-	1
Corpus ciliare	2	-
Iris	6	4
Sehnervenkopf	1	-
Fälle ohne nähere Bezeichnung der primären Lokalisation	18	26

TABELLE 12

(Absterbezeitpunkt der malignen Melanome des Auges nach der Enukleation bzw. der Erkennung als solches)

	> 1	1-2	2-3	3-4	4-5	< 5 Jahre
Chorioidea	2	3	5	4	1	2
Tumoren ohne Angabe der Primärlokalisation	3	7	5	1	2	3

Bei den untersuchten 159 Fällen, welche alle mindestens 3 Jahre beobachtet werden konnten, lebten nach 3 Jahren noch etwa 75 %. Bei den 107 Fällen, die über 5 Jahre und länger beobachtet wurden, lebten nach 5 Jahren noch etwa 65 %. Es handelt sich hier um keinen kontinuierlichen Anstieg der Absterberate bei zunehmender Beobachtungszeit, sondern lediglich um eine rein zufällige Erscheinung. Bei den allerdings recht wenigen Fällen mit einer Beobachtungszeit von 10 Jahren ergibt sich ebenfalls ein Anteil von Überlebenden von etwa 65 %. Bei Fällen, bei denen der exitus erst spät eintrat, handelte es sich eventuell um maligne Melanome mit wesentlich verminderter maligner Potenz der Zellen.

Zum Vergleich mit den malignen Melanomen der Haut sollen in der folgenden

Tabelle 13. die malignen Melanome des Auges mit seinen Absterbezeitpunkten und die der Haut ohne Berücksichtigung der Stadien gegenübergestellt werden.

TABELLE 13

(Absterbezeitpunkte der Todesfälle von 177 untersuchten malignen Melanomen der Haut und Absterbezeitpunkte der Todesfälle von 159 untersuchten malignen Melanomen des Auges)

	> 1	1-2	2-3	3-4	4-5	< 5 Jahre
Todesfälle der malignen Melanome des Auges	5	10	10	5	3	5
Todesfälle der malignen Melanome der Haut	58	23	23	3	6	5

Aus der Tabelle 13 wird die unterschiedliche Prognose der malignen Melanome der Haut und derer des Auges klar ersichtlich. Der Grund hierfür liegt entweder darin, daß maligne Melanome des Auges früher entdeckt und immer radikal angegangen werden, oder, daß die Zellen des malignen Melanoms der Haut eine größere Potenz in sich bergen.

THERAPIE DER MALIGNEN MELANOME DES AUGES UND DER HAUT

Vor mehreren Jahren standen, besonders im europäischen Raum, zwei Ansichten bezüglich der Therapie der malignen Melanome einander diametral gegenüber. Die eine Gruppe vertrat als Therapie die schlagartige operative Entfernung des Tumors weit im Gesunden (SYLVÉN (125), MIESCHER (90), NIKOLOWSKI (97), GARTMANN (53) u. a.), wobei über die Zweckmäßigkeit einer Monoblockresektion mit den zugehörigen Lymphknoten diskutiert wurde. Die andere Gruppe (HESS (72), HESS und HESS (73), WERNSDÖRFER (140), HELLRIEGEL (68 und 69), KNOLL (83), PERUSSIA (102) u. a.), lehnte jeden diagnostischen und therapeutischen chirurgischen Eingriff ab, da dadurch eine Propagierung der Tumorausbreitung erfolgen sollte. Diese Gruppe stellte die Diagnose

aus dem Aspekt und mit Hilfe der Palpation und wollte als therapeutische Möglichkeit nur die Röntgenbestrahlung gelten lassen.

Erst in den allerletzten Jahren haben sich die Ansichten bezüglich der Melanomtherapie auch in Deutschland einschneidend gewandelt. Als einzige Möglichkeit wird jetzt die chirurgische Therapie angegeben. Dabei wird darauf geachtet möglichst wenig am Tumor selbst zu manipulieren und diesen beim operativen Eingriff von den regionären Lymphknoten ausgehend mit einer sogenannten Monoblockresektion zu entfernen. Ob es dabei zweckmäßig ist auf den Tumor selbst und die regionären Lymphabflußgebiete eine einmalige, hohe Strahlendosis anzuwenden ist zur Zeit Gegenstand klinischer Untersuchungen.

Zu erwähnen wären noch Therapieversuche mit Zytostatica, die aber bisher noch keine Erfolge zeigten.

Die malignen Melanome des Auges wurden schon immer radikal operativ angegangen, indem das kranke Auge meist auf die klinische Verdachtsdiagnose hin enukleiert wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Frage, ob nach chirurgischer Excision von Pigmentnaevi das Auftreten maligner Melanome erwartet werden muß, kann auf Grund vorliegender Untersuchungen verneint werden.

Bei der Untersuchung der Häufigkeit des Auftretens maligner Melanome zeigt die untere Extremität, besonders der Unterschenkel, einen bevorzugten Befall.

Maligne Melanome der Haut zeigten, sofern sie im Stadium I weit im Gesunden entfernt wurden, zu etwa 70 % eine 5-Jahresheilung. Eine reelle Überlebenschance bei metastasierenden malignen Melanomen im Stadium II und III konnte nicht nachgewiesen werden.

Maligne Melanome des Auges haben eine im Verhältnis zum malignen Melanom der Haut wesentlich bessere Prognose. Etwa 65 % aller Fälle mit einem malignen Melanom des Auges zeigen eine 5-Jahresheilung.

Als Therapie der Wahl kann die chirurgische Methode bestätigt werden. Es wurde kein Fall eines malignen Melanoms der Haut sowie des Auges beobachtet, der nach einer Strahlenbehandlung überlebt hätte.

Herrn Dozent Dr. A. SCHAUER danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ferner danke ich allen Ärzten und Kliniken für die Beantwortung der Fragebogen, für die Überlassung von Krankengeschichten und die Mitteilung von Untersuchungsbefunden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABESSER: in RODÉ, J.: Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des Melanoblastoms. Seite 18.
Budapest. Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften (1962)
- 2 v. ACKERMANN, L.:
Malignant Melanoma of the skin, clinical and pathological analysis of 75 cases.
Am.J.Clin.Path. 18, 602-624 (1948)
- 3 ADAIR, F.E.: Treatment of melanomas. (Report of 400 cases).
Surg. Gynec. Obstet. 62, 406 (1936)
- 4 ABEY, C.: Die Herkunft des Pigments im Epithel.
Zbl. med. Wiss. 28, 237-275 (1885)
- 5 AFFLECK, D.H.:
Melanoma.
Am.J.Cancer. 27, 120-138 (1936)
- 6 ALLEN, A.C.: Juvenile melanomas in children and adults and melanocarcinoma in childhood.
Arch. Derm. Syph. 82, 325 (1960)
- 7 ALLEN, A.C. and S. SPITZ:
Malignant melanoma a clinico pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis.
Cancer Philad. 6, 1-45 (1960)
- 8 ARZT: Maligner melanotischer Naevus in einer Narbe.
Wien. dermat. Ges. Sitzg. Seite 11, 1923
Ref. Zbl. Haut-Geschlechtskrankheiten. 11, 406 (1924)
- 9 BAUR, E.H.: Ein Fall von primärem Melanom des Ösophagus.
Arb. Gem. path. Inst. Tübingen, 5, 34-354 (1904-1905)
- 10 BAUER, J. T.: Malignant melanotic tumors in the Negro.
Arch. Path. Laborat. Med. 3, 151 (1927)
- 11 BAUER, J. und G. FUCHS:
Lokalisation und Therapie der Melanome im Nasen-, Ohren- und Halsbereich.
Krebsarzt. 16, 412-424 (1961)

- 12 BAXTER, H.: Malignant Melanoma in the coloured races:
Report of a case originating in the mouth.
Canad. Med. Ass. J. 41, 350 (1939)
- 13 BAXTER, H.: Review of malignant melanoma of mouth.
Report of a case.
Amer. J. Surg. 51, 379-386 (1941)
- 14 BECKER, jr. S. W., FITZPATRICK and H. MONTGOMERY:
Human melanogenesis: Cytology and histology of pigment
cells (melanodendrocytes)
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 65, 511-523 (1952)
- 15 BECKER, S. W.: Geschichte der Erforschung der Pigmentdermatosen.
J. Invest. Derm. 32, 185 (1959)
- 16 BECKER, jr. S. W. and A. A. ZIMMERMANN:
Further studies on melanocytes and melanogenesis in the
human fetus and newborn.
J. invest. Derm. 25, 103-112 (1955)
- 17 BLOCH, B.: Das Problem der Pigmentbildung in der Haut.
Arch. Dermat. Syph. 124, 129 (1917)
- 18 BLOCH, B.: Das Pigment
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
(JADASSOHN) Bd. I, Berlin: Springer 434-451 (1927)
- 19 BOLK, L.: Beobachtungen über Entwicklung und Lagerung von Pig-
mentzellen bei Knochenfischembryonen
Arch. mikr. Anat. 75, 414 (1910)
- 20 BORCEA, M. I.: Sur l'origine du coeur, des cellules vasculaire migratrices
et des cellules pigmentaires chez les teleosteens.
C. R. Acad. Sci (Paris) 149, 688-689 (1909)
- 21 BOTHA, M. C. and LENNOX:
Repigmentation of amelanotic Metastases of malignant
Melanoma by Contact with Epidermis.
J. of Path. 67, 99-104 (1954)
- 22 BRUNCK, J.: Über einen metastasierenden aber klinisch gutartigen
Naevus mit blasig entarteten Naevuszellen und über deren
Genese.
Arch. Dermat. 196, 170-175 (1953)

- 23 BÜNGELER, W. und K.F.KLOOS:
Bösartige Geschwülste.
Sonderdruck des Joh. Ambrosius Barth Verlages
München 1954
- 24 BÜNGELER, W.: Über den Zusammenhang von Trauma und Melanom (ein Gutachten)
Münchener med. Wschr. 97, 209-212 (1957)
- 25 CAWLEY, E.P.: Genetic aspects of malignant melanoma
A. M. A. Arch. Derm. Syph. 65, 440 (1952)
- 26 CHAUDHRY, A. D., A. HAMPEL and R. J. GORLIN:
Primary malignant melanoma of the oral cavity.
Cancer 5, 11 (1958)
- 27 CHERNIAVSKY, G. J.:
Oftal. Zh. 14, 180-182 (1952)
- 28 COLE, H. N. jr., W. R. HUBLER and H. Z. LUND:
Arch. Derm. Syph. 61, 244 (1950)
zitiert nach: SCHAUER A. und A. VOGEL
Die Pigmentgeschwülste.
Med. Welt 18 (N.F.) 103 (1967)
- 29 CURTISS, Ch. and A. A. KOSINSKI:
Primary melanoma of the larynx
Report of a case and review of the literature
Cancer (Philadelphia) 8, 961-963 (1955)
- 30 DAVENPORT, R. C.:
A family history of chorioida e sarcoma
Brit. J. Ophth. 11, 443 (1927)
- 31 DELACRÈTAZ, J. und J. BEZENCON:
Bemerkungen zu hypothetischen Vergesellschaftung von
blaumen Naevus und gewöhnlichem Naevus in einem Herd.
Bull. Soc. Fran. Derm. Syph. 3, 590 (1960)
- 32 DELACRÈTAZ, J. und H. JAEGER:
in GOTTRON und SCHÖNFELD
Dermatologie und Venerologie Band IV, 591-632
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1960)

- 33 DELACRÈTAZ, J. und H. JAEGER:
Sur deux cas de melanomes juveniles (SPITZ)
Oncologia Basel 10, 80-85 (1957)
- 34 DICKSON, J. A. and T. F. JARMAN:
Subungual melanoma in negroes
Ann. Surg. 95, 470 (1932)
- 35 DORSEY, C. S. and H. MONTGOMERY:
Blue Nevus and its distinction from mongolian spot and
the nevus of Ota.
J. invest. Derm. 22, 225-236 (1954)
- 36 DUCKWORTH, R.:
Malignant melanoma of the oral mucosa.
Brit. dent. J. 113, 73-82 (1962)
- 37 DURANTE: in RODÈ, J.:
Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des
Melanoblastoms S. 18
Budapest. 1962. Verlag der Ungarischen Akademie der
Wissenschaften.
- 38 DUVERNE, J. und M. PRUNIÈVAS:
Drei Fälle jugendlicher Melanome
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. J. 63, H 2, S. 259 (1956)
- 39 EH RMANN, S.: Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel.
Bibl. Med. Abt. D. II, H. 6 (1896)
- 40 ELIAS, H.: Die Entwicklung des Farbkleides des Wasserfrosches (*Rana esculenta*)
Z. Zellforsch. 14, 55-72 (1931)
- 41 ELIAS, H.: Über die Entwicklung der Chromatophoren und anderer Zellen in der Haut von *Bufo viridis*.
Z. Zellforsch. 21, 529-544 (1934)
- 42 ELLSWORTH, R. M.:
Juvenile melanoma of the uvea.
Trans. Amer. Ophthal. Otolaryng. 64, 148-149 (1960)

- 43 ENOS, W.F. and R.H. HOLMES:
Malignant melanoma in the tropic
Amer.J.Path. 27, 523 (1951)
- 44 ESTRADE, J.: Étude analytique de 120 cas de naevo-carcinome
Bull. Ass. franc. Cancer 40, 529-558 (1953)
- 45 FAABORG-ANDERSEN, K.:
Malignant melanoma of the larynx. (Case report).
Acta oto-laryng. (Stockh.) 43, 529-531 (1953)
- 46 FENNING, F.R.:
Malignant melanoma of the larynx (case report)
Ann. Otol. (St. Louis) 64, 1281-1283 (1955)
- 47 FISCHER, A.: Beiträge zur Biologie der Pigmentzelle.
Anal. A 58, 5-138 (1920)
- 48 FITZPATRICK, T.B. und A.B. LERNER:
Terminology of pigment cells.
Science 117, 640 (1953)
- 48a FITZPATRICK, T.B. und A.B. LERNER:
Biochemical basis of human melanin Pigmentation
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 69, 133 (1954)
- 49 FRÄDRICH, G. und POPPE, H.:
Zur Therapie des Melanoms
Dtsch. med. Wschr. 79, 1051 (1954)
- 50 GANS, O. und G.K. STEIGLEDER:
Histologie der Hautkrankheiten
II. Auflage, Berlin - Göttingen - Heidelberg
Springer (1955-1957)
- 51 GARTMANN, H.:
Zur Bedeutung und zum Vorkommen der sogenannten junk-
tionalen Aktivität beim Naevuszellnaevus und Melanom.
Actabiol. med. Germanica 1, 520-539, (1958)
- 52 GARTMANN, H.:
Xeroderma pigmentosum mit Melanomen.
Dermat. Wschr. 134, 824 (1956)
- 53 GARTMANN, H.:
Zur Klinik und Therapie der Melanome.
Med. Welt 13, 547-583 (1962)

- 54 GARTMANN, H.:
Das sogenannte juvenile Melanom.
Münchner Med. Wochenschrift 104, 587-592 und 633-635
(1962)
- 55 GARTMANN, H.:
Koreferat über Melanosis circumscripta praeblastomatosa
Dermatol. Wschr. 148, 439-501 (1963)
- 56 GERTLER, W. und H. GARTMANN:
Zur Behandlung des Melanoms und einer Vorstufen.
Derm. Wschr. 136, 1109-1122 (1957)
- 57 GIBSON, S. H., H. MONTGOMERY, L. B. WOOLNER and L. A. BRUNSTING:
Melanotic whitlow (subungual melanoma)
J. invest. Derm. 29, 119 (1957)
- 58 GOTTRON, H. A. und W. SCHÖNFELD:
Dermatologie und Venerologie Bd. IV
Stuttgart, Georg Thieme (1960)
- 59 Mc GOVERN, V. J.:
Melanoblastoma
Med. J. Australian 1, 139-142 (1952)
- 60 GREENE jr., G. W. and J. L. BERNIER:
Primary malignant melanoma of the parotid gland.
Oral. Surg. 14, 108-116 (1961)
- 61 GREIFELT, A.: Malignes Melanom (Beziehungen zur Schwangerschaft)
Pubertät, Kindheit - Familiäre maligne Melanome)
Ärztl. Wschr. 7, 20, (1952)
- 62 GREITHER, A.: Naevus und malignes Melanom
Tägl. Praxis, Marseille Verlag, München 3, 285-294
(1962)
- 63 GRUPPER, Ch. und R. TUBIANA:
Melanoma juvenile Spitz oder Pseudomelanom.
Bull. Soc. Derm. Fran. Syph. 62, 300 (1955)
- 64 HEALY, J. J.: Precancerous melanosis of the conjunctiva
Trans. ophthal. Soc. U. K. 78, 135-145 (1958)
- 65 HELD, A. J.: Der kongenitale melanotische Kiefer-Tumor
D. Z. Z. 20, 4-9 (1965)

- 66 HELLMANN: Naevo-Carcinom in einem Lupus vulgaris
Wien. dermat. Ges. Sitzg. 3.11.1921
Ref. Zbl. Haut-Geschlechtskrankheiten 3, 427 (1922)
- 67 HELLRIEGEL, W.:
Zur Behandlung der malignen Melanome
Strahlentherapie 86, 548-564 (1952)
- 68 HELLRIEGEL, W.:
Das klinische Bild und die Heilungsaussichten des malignen
Melanoms.
Strahlentherapie 111, 510-524 (1960)
- 69 HELLRIEGEL, W.:
Strahlentherapeutische Fortschritte und Ergebnisse bei ma-
lignen Melanomen der Haut.
Strahlentherapie 118, 213-225 (1962)
- 70 HENDRIX, R. C.:
Juvenile melanomas, benign and malignant.
Path. Chicago 58, 638-644 (1954)
- 71 HERZBERG, J. J.:
Persistierendes juveniles Melanom.
Hamburger Dermatol. Ges. Vortrag v. 30.4.1955
- 72 HESS, P.: Therapie und Prognose des Melanoblastoms
Strahlentherapie 110, 413-419 (1959)
- 73 HESS, P. und D. HESS:
Das Melanomproblem in neuer Sicht.
Strahlentherapie 119, 486-497 (1962)
- 74 HOBBAEK, A.: Intraoral melanomas
Odont. Tidsskr. 57, 134-138 (1949)
- 75 HSU, C. W., WU, S. C. and C. S. CHEN:
Melanoma of lung
Chin. med. J. 81, 263-266 (1962)
- 76 ITO, M.: Melaninstudien XI. Weiterer Beitrag über die pigmentbil-
denden Zellen bei Mongolenflecken und blauen Naevi.
J. Exper Med. 54, 181-187 (1951)
- 77 JAEGER, H.: Tumeurs melaniques de la peau diagnostic pronostic traite-
mant.
Oncologia, Basel 6, 66-76 (1953)

- 78 JOLIAT, H.: Contribution à la pathologie de l'oesophage.
Verlag E. Frankfurter, Lausanne (1907)
- 79 JUDD, R. L.: Melanoma of the ureter. A case report.
J. Urol. 87, 805-807 (1962)
- 80 KERIN, R. und R. KATZENSTEIN:
Malignant melanoma
Amer. J. Surg. 79, 694-700 (1950)
- 81 KERNEN, J. A. and L. V. ACKERMANN:
Spindle cell nevi and epithelioid cell nevi (so-called
juvenile melanomas) in children and adults. A clinico-
pathological study of 27 cases.
Cancer (Philad.) 13, 612-625 (1960)
- 82 KLAUDER, J. V. und BEERMANN:
Melanotischer Fleck (HUTCHINSON) umschriebene prä-
kanzeröse Melanose (DUBREUILH)
Arch. Derm. Syph. 71, 2 (1955)
- 83 KNOLL, V.: Naevus pigmentosus - malignes Melanom
Dtsch. med. Wschr. 76, 1103-1104 (1951)
- 84 KÖLLIKER, A.: Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebil-
den.
Z. wiss. Zool. 45, 713-717 (1887)
- 85 KÖRBER, K. und H. WEIGHBRECHT:
Melanoblastom der Haut mit amelanotischer Hautmetasta-
se und melanotischer Metastase
Derm. Wschr. 125, 548-552 (1952)
- 86 LACROUX, R. et al.:
Naevus Fusco - coevuleus ophthalmomaxillaris (Naevus
Ota).
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 66, 441 (1959)
- 87 LEONARDI, R. et S. GRASSON:
Melanoblastoma in albino (Rilievi istologici)
Minerva dermat. (Torino) 33, 24-26 (1958)
- 88 MEYER - ROHN, J.:
Juvenile Melanome.
Dermatol. Wschr. 145, 469 (1962)

- 89 MIESCHER, G. und A.V. ALBERTINI:
Histologie de 10 cas de nevi pigmentaires d' apres les
mèthodes de Masson.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. (1935)
- 90 MIESCHER, G.: Über melanotische Präcancerose.
Oncologia 7, 92-94 (1954)
- 91 MILLER, T.R. and G.T. PACK:
The familial aspect of malignant melanoma.
Arch. dermat. (Chic.) 86, 35-39 (1962)
- 92 MONTGOMERY, H. und J.E. KAHLER:
The blue naevus (Jadassohn Tièche) its distinction from
ordinary moles and malignant Melanomas.
Clin. J. Cancer 36, 27 (1939)
- 93 MOORE, C. und P.C. IVERSON:
Xeroderma pigmentosum (showing common skin cancers
plus Melanocarcinomas controlled by Surgery).
Cancer 7, 377 (1954)
- 94 Mc NEER, G.: The clinical behavior and management of malignant
melanoma.
J. A.M.A. 8, 85-88 (1961)
- 95 NEGRI, L. et. G. TREVES:
Due osservazioni di melanoma maligno del palato: recenti
concetti in tema istogenesi dei melanomi.
Arch. De Vecchi Anat. patol. 23, 711-737 (1955)
- 96 NICOLAS, J. und Mitarbeiter:
Du Cancer mëlanique dans le Xeroderma pigmentosum.
Ann. Derm. Syph. (VI. sèrie) 457 (1927)
- 97 NIKOLOWSKI, W.:
Darf man ein Pigmentmal excidieren (Bemerkungen zu
Fädrich und Poppe).
Dtsch. med. Wschr. 79, 1801-1802 (1954)
- 98 PACK, G. T., N. LENSEN and D.M. GERBER:
Regional distiction of moles and melanomas.
Arch. Surg. 65, 862-870 (1952)

- 99 PACK, G. T.: End results in the treatment of malignant melanoma.
A. later report.
N. Y. Surgery 46, 447-460 (1959)
- 100 van PATTER, H. T. und J. A. DRUMMOND:
Malignant Melanoma Occurring in Xeroderma pigmentosum. Report of a Case.
Cancer 6, 942 (1953)
- 101 L. M. PAUTRIER et Fr. WORINGER:
Ann. d' Anat. Path. N. S. 1, 291-298 (1956)
- 102 PERUSSIA, F.: Il Problema terapeutico dei melanoblastomi.
Atti Soc. Lombarda Sci. med. biol. 6, 28-30 (1951)
- 103 PFINGST, A. O. and S. GRAVES:
Melanosarcoma of the Choroid, occuring in brothers
Arch. Ophth. 50, 431 (1921)
- 104 PONCET, P.: Die Melanome der Nasenhöhle.
MMW 26, 1303-1307 (1965)
- 105 PRENANT, A.: Observations sur les cellules pigmentaires et sur le pigment des amphibiens.
C. R. Ass. Anat. 44 (1909)
- 106 RAVEN, R. W.: Malignant melanoma and the mole.
Med. Press (London) 224 (1950)
- 107 RAWLES, M. E.:
Origin of pigment cells from the neural crest in the mouse embryo.
Physiol. Zool. 20, 246-266 (1947)
- 108 REESE, A. B.: Precancerous melanosis and the resulting malignant melanoma (cancerous melanosis) of conjunctiva and skin of lids.
Arch. ophthal. 29, 737 (1943)
- 109 REESE, A. B. and I. S. JONES:
Benign melanomas of the retinal pigment epithelium.
Amer. J. Ophthal. 42, 207-212 (1956)
- 110 REID, J. D.: Melanocarcinoma of the penis. Report of a case.
Cancer (Philad.) 10, 359-362 (1957)

- 111 REISS, H.J.: Hautnaevi und ihre Beziehungen zu inneren Mißbildungen und Gewächsen.
Archiv für Geschwulstforschung 3, 4 (1949)
- 112 RODÈ, J.: Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des Melanoblastoms.
Budapest: Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften (1962)
- 113 RONCHESE, F.:
Melanoma pathologically Malignant, Clinically non Malignant in a Case of Xeroderma Pigmentosum.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 68, 355 (1953)
- 114 ROSENBLATT, M. B. and J. R. LISA:
Metastatic pulmonary melanoma of 15 months' duration.
Dis. Chest. 34, 342-344 (1958)
- 115 RUSSELL, J. L. and R. G. REYES:
Giant pigmented nevi.
J. A.M.A. 171, 2083-2086 (1959)
- 116 SAMUELS, S. L.:
Juvenile melanoma of the iris.
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 67, 718-722 (1963)
- 117 SALM, R.: A primary malignant melanoma of the bronchus.
J. Path. Bact. (Edinburgh) 85, 121-126 (1963)
- 118 SINNER, W.: Zur Klinik und Diagnostik der malignen Melanome.
Oncologia Basel, 17, 135-158 (1964)
- 119 SILCOCK:
Hereditary sarcoma of eyeball in three generations. Prèsentation à la Pathological Society of London, sèance du 17. mai 1892.
Brit. Med. J. 1, 1079 (1892)
- 120 SIRSAT, M. V.:
Malignant melanomas of the skin in Indians.
Indian J. med. Sci. 6, 806-813 (1952)
- 121 SIRSAT, M. V.:
Malignant melanomas in Indians. A review of 60 cases.
Indian J. med. Sci. 10, 629-638 (1956)

- 122 SPIER, H. W.: Melanomalignom - Probleme.
Fortschritte der prakt. Dermatologie und Venerologie.
4. Band Hsgg. von A. MARCHIONINI und Mitarb.
Verlag Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 203-239
(1962)
- 123 SPITZ, S.: Melanoma of childhood.
Amer. J. Path. 24, 591-609 (1948)
- 124 SUTTON, L. A. and W. M. MALLIA:
Malignant Melanoma in the Negro.
A. M. A. Arch. Derm. Syph. 8, 325 (1923)
- 125 SYLVÉN, B.: Malignant melanoma of the skin of 341 cases treated during the years 1929 - 1943.
Acta. radiol. 32, 33-59 (1949)
- 126 SCHOCH, jr. E. P.:
Familial malignant melanoma. A pedigree and cytogenetic study.
Arch. Derm. 88, 445-456 (1963)
- 127 SCHRÖDER, H. und A. SCHAUER:
Das sogenannte Melanocytom des Sehnervenkopfes.
Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 146,
593-596 (1965)
- 128 SCHUBERG, A.:
Untersuchungen über Zellverbindungen (1. Teil)
Z. wiss. Zool. 74, 155 (1903)
- 129 SCHUERMAN, H.:
Zur Nosologie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa
Hautarzt 14, 56-59 (1963)
- 130 STARCK, D.: Embryologie
Stuttgart: Georg Thieme (1955)
- 131 TEUBNER, E.: Primäres Melanom der Lunge.
Chirurgische Praxis 60, 459-460 (1960)
- 132 TEUBNER, E.: Zur Klinik des malignen Melanoms
Chirurgische Praxis 60, 389-398 (1960)

- 133 TEUBNER, E.: Das maligne Melanom der Mundschleimhaut.
Chirurgische Praxis 60, 455-458 (1960)
- 134 TIËCHE, M.: Über maligne Melanome ("Chromatophorome") der Haut -
"blaue Naevi".
Virchows Arch. path. Anat. 186, 212 (1906)
- 135 TRAUB, E. F.: Benignes nicht naevoides Melanoepitheliom der Haut
(BLOCH).
Arch. Derm. Syph. 6, 1025 (1950)
- 136 UNNA, P. G.: Zur epithelialen Abkunft der Naevuszellen.
Virchows Arch. path. Anat. 143, 224 (1896)
- 137 DE VEER, J. A.:
Melanotic tumors of the optic nerve head. A pathologic
study.
Arch. ophthal. (Chicago), 65, 536 (1961)
- 138 WAARDENBURG, P. J.:
Melanocarcinoma of the eye in more than one member of
a family.
Med. tschr. geneesk. 84, 4718 (1940)
- 139 WEIDENREICH, F.:
Die Lokalisation des Pigmentes und ihre Bedeutung in Onto-
genie und Phylogenie der Wirbeltiere.
Z. Morph. Anthropol. 2, 59 (1912)
- 140 WERNSDÖRFER, R.:
Gegenwärtiger Stand des Melanomproblems und die Strahlen-
behandlung der Melanomalignome.
Z. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, 23, 174 (1957)
- 141 WITTELS, W.: Juveniles Melanom.
Dermatol. Woch. 147, 609 (1963)
- 142 WOODBURNE, A. R. et. al.:
Rocky Mtn. med. J. 51, 281 (1954)
zitiert nach: RODÉ, J.: Die klinischen und strahlenbiologi-
schen Eigenschaften des Melanoblastoms.
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften.
Budapest, 1962, Seite 85

- 143 MC WORTHER, H.E. ; F.A.FIGI und L.B. WOOLNER:
Treatment of juvenile melanomas and malignant melanomas
in children.
J.A.M.A. 156, 695 (1954)
- 144 YOSHIDA, Y. : Malignant melanoma in Japan.
Indian J. Derm. 21, 59 (1955)
- 145 YOUNG, T.E. : Malignant melanoma in an albino. Report of a case.
Arch. Path. (Chic.) 64, 186 (1957)
- 146 ZENKER, R. : 81. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.
Aussprache zum 2. Hauptthema des 4. Sitzungstages.
- 147 ZIMMERMANN, A.A. und TH. CORNBLEET:
The developement of the epidermal pigmentation in the
negro fetus.
J.invest. Derm. 11, 383 (1948)
- 148 ZIMMERMANN, A.A. :
Die Entwicklung der Hautfarbe beim Neger vor der Geburt.
Mitt. Thurg. Naturf. Ges. 37, 33 (1954)
- 149 ZIMMERMANN, A.A. :
The developement of epidermal pigmentation in the negro
fetus.
Proc. 2nd conf. on Biol. of normal and atypical pigment-
cell-growth.
Zoologica (N. Y.) 35, 10 (1950)
- 150 ZIMMERMANN, A.A. and S.W. BECKER jr. :
Melanoblasts and melanocytes in fetal negro skin.
III. Monogr. Med. Sci. 6, 1 (1959)
- 151 ZIMMERMANN, A.A. and S.W. BECKER jr. :
Precursors of epidermal melanocytes in the negro fetus.
Pigment Cell Biol. (N. Y.) 11, 159 (1959)
- 152 ZIMMERMANN, L.E. and L.K. GARRON:
Melanocytoma of the optic disc.
CIBA-AG; Biblioth. -Inf. Abtlg. (1962)
- 153 PICHLER, H. und R. TRAUNER:
Kiefer- und Gesichtschirurgie.
I. Band Urban und Schwarzenberg (Wien, München, Ber-
lin) 1959, 4. Auflage

154 COGAN, D. G. :

in: Ocular and Adnexal Tumors.

Herausgeber: M. BONIUK. C. V. Mosby Company
(St. Louis) 1964

LEBENS LAUF

Am 19. Juni 1939 wurde ich als Sohn des Bankdirektors Pius Vogel und dessen Ehefrau Maya Vogel, geb. Moser in Lauingen a. d. Donau geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Lauingen a. d. Donau und anschließend das Humanistische Gymnasium in Dillingen/Donau. Nach der Gründung eines Deutschen Gymnasiums in Lauingen a. d. Donau trat ich an dieses über und absolvierte dort im Jahre 1960.

Für das Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Fach Zahnheilkunde. Das Physikum legte ich nach dem Wintersemester 1963/64 und das Staatsexamen im Anschluß an das Sommersemester 1966 ab. Meine Bestallung als Zahnarzt bekam ich im Januar 1967.

Nach der 9-monatigen Tätigkeit als Assistent in freier Kassenpraxis in München, wurde ich zur Bundeswehr für die Ableistung meiner Pflichtwehrrübungen eingezogen, welche ich augenblicklich in Husum/Schleswig ableiste.

